

В.С. Федосеенко

ПРОБЛЕМЫ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ И ПУТИ ЕЕ РАЗРЕШЕНИЯ

Витебский государственный
медицинский университет

Проведен анализ основных причин возникновения терапевтической резистентности, возникающий в процессе применения психотропных средств в клинических условиях. Предложены способы поиска эффективно действующего нейролептического препарата для больных шизофренией с резистентностью к проводимому лечению.

ВВЕДЕНИЕ

Не требует доказательств тот факт, что показатели социального функционирования психически больных людей после выписки из стационара улучшаются при рациональном сокращении длительности госпитализации. Процесс реабилитации, успешной реадaptации, восстановления их личного и социального статуса зависит от раннего возврата больного к труду во внебольничных условиях, сохраняет их социальные связи. Сказанное выше делает понятным актуальность создания и применения таких подходов, при которых купирование психотических состояний осуществлялось бы в короткие сроки. Быстрое купирование психоза препятствует закреплению “патологических форм существования”, что, несомненно, скажется положительно на дальнейшем течении заболевания, сохранности социального и трудового статуса больного.

Все выше сказанное ставит вопрос о поиске терапевтических подходов в лечении психиатрической патологии и в первую очередь шизофрении в более короткие сроки. Такая возможность в последнем десятилетии появилась в связи с применением большой группы психотропных средств, дающих возможность быстро купировать рецидивы тяжелых психических патологий. Разработаны основные принципы для ускоренного купирования психозов: быстрое наращивание доз психотропных препаратов до максимально активного уровня; применение парен-

теральных способов введения (внутримышечный, внутривенный, внутривенно капельный); одновременное назначение нескольких нейролептиков или комбинирование с “шоковыми” методами лечения (инсулино-терапия, атропинокоматозная или электросудорожная терапия).

В то же время активное применение психотропных препаратов, особенно нейролептиков, привело к явлениям терапевтической резистентности к проводимому лечению.

В связи с этим, целью наших исследований явилась попытка провести анализ причин роста резистентности у больных шизофренией, при которой наиболее широко применяются психотропные препараты и найти методические приемы, способствующие преодолению такого негативного явления в психиатрической практике, как резистентность.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследовались больные с параноидной шизофренией. Для решения указанных задач применялся клинический метод, включающий: постановку диагноза, выбор больных с определенной клинической симптоматикой, определение вида резистентности, целенаправленный анализ анамнестических и катamnестических данных.

Клиническая картина характеризовалась, наряду с триадой шизофренического процесса, наличием различного вида бредовых идей, галлюцинаторными переживаниями, элементами психомоторного и речевого возбуждения, определенной степенью интеллектуально-мнестического и эмоционально-волевого дефекта. Основным критерием при отборе больных служило наличие терапевтической резистентности к проводимым ранее курсовым лечением нейролептическими препаратами. С этой целью, из анамнестических и катamnестических данных выявлялось, какие из них больной принимал наиболее часто и в каких дозировках, какие из нейролептических средств не давали эффекта.

Для исследования воздействия нейролептических препаратов на деятельность мозговых структур применялась методика регистрации вызванной биоэлектрической активности мозга на световой раздражитель. Активный электрод накладывался по саггитальной линии в проекци-

онной зоне, на 3 см выше затылочного бугра и в области макушки, индифферентный – на мочку уха. Параллельно проводился контроль основной биоэлектрической активности, что давало возможность наблюдать за характером основной ритмики. Статистическая обработка осуществлялась по методу вариационной статистики с вычислением стандартного отклонения и критерия достоверности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изложенные ниже результаты о причинах роста терапевтической резистентности при использовании нейролептических препаратов были получены нами на основании собственных наблюдений и анализа имеющихся литературных данных.

Нейролептическая эпоха ставит перед клиницистами ряд проблем, которые следует разрешить для более рационального использования названной группы психофармакологических препаратов.

Интенсивное применение психотропных препаратов и их изучение за последние десятилетия показало, что воздействие этих средств на человека зависит от ряда причин. К ним можно отнести – морбидные: нозологическая принадлежность, длительность психотического состояния и его психопатологическая структура, тип течения патологического процесса, наличие дефицитарной симптоматики. Экстреморбидные – наследственная предрасположенность, конституциональные особенности, структура препсихотической личности, характеристика биохимических особенностей индивидуума. Экзогенные – влияние окружающих средовых факторов.

Клинический опыт показал, что остро протекающие формы шизофренического процесса результативно реагируют на проводимую нейролептическую терапию, хотя нельзя исключить и индивидуальную реакцию каждого пациента на вводимый нейролептический препарат, несмотря на наличие психотических проявлений, имеющих прямое показание к его назначению.

В отличие от острых состояний при ядерных формах процесса, непрерывном течении, выявляется нарастание резистентности к проводимому лечению и, как правило, удастся достичь лишь определенной редукции продуктивных проявлений.

К развитию элементов резистентности у больных шизофренией приводит также и длительность течения эндогенного процесса, что связано отчасти с “привыканием” структур мозга к психотропным препаратам, а, следовательно, и к снижению чувствительности психотического состояния к лечению. Впервые этот эффект описал Унгерстед [6] в 1971 г., при этом развивается своеобразная толерантность к приему нейролептиков. Исследованиями доказано, что хроническое введение нейролептиков ведет к значительному ослаблению их фармакологических эффектов. В эксперименте на животных применение трифлуперазина в течение 8 месяцев привело к тому, что доза, вызывающая катаlepsию, возросла в 50 раз, галоперидола – в 6,8 раза.

Нам бы хотелось более детально остановиться на современном представлении о понятии терапевтическая резистентность, так как предлагаемая работа непосредственно связана с правильным отбором больных для проведения поиска эффективно действующего нейролептика.

Проблема терапевтической резистентности в психиатрии является достаточно актуальной, что связано с ростом контингента больных с подобными проявлениями. Под терапевтической резистентностью понимают отсутствие положительной динамики при курсовом лечении больных. Своевременное выявление резистентности связано с проблемой сокращения длительности госпитализации.

В основном выделяют четыре вида резистентности: обусловленная клиническими факторами; смешанная (клиническими и терапевтическими факторами); только терапевтическими факторами и идиопатическая – с невыясненными факторами.

При первом виде резистентности основными причинами изначальной плохой курабельности считают патоморфоз психических заболеваний, мало-прогредиентное течение со склонностью к формированию инертных психопатологических состояний.

Частично некурабельность объясняется пределом возможностей биологической терапии и недостаточностью социореабилитационного воздействия. При чисто терапевтической резистентности основной причиной служит адаптация организма к вводимому нейролептическому препарату и рекомендацией для ее снятия в этом слу-

чае считается поиск нейролептика из новой химической группы. До 46,8% по нашим данным составляют больные с псевдорезистентностью, причиной которой является ошибочная нозологическая диагностика (8,6%), что ведет к неправильному лечению (шизоформные органические заболевания головного мозга) или недостаточная интенсивность антипсихотического лекарственного воздействия, занижение доз (38%), что приводит к малой эффективности проводимой терапии. Идиопатическая резистентность – резистентность с недостаточно выясненными факторами, для ликвидации которой рекомендуют максимально интенсивную терапию с высокими дозами при внутримышечном и внутривенном капельном введении нейролептиков или же шоковые (инсулинотерапия, ЭСТ) методы лечения.

Анализ приведенной классификации резистентности к лечению нейро-лептиками у психически больных показывает, что наиболее необходим поиск маркера для нахождения эффективного действующего нейролептика при таких видах, как клинический, смешанный (только в случаях формирования на позднем этапе стабилизированных психических состояний) и при чисто терапевтическом. Следует отметить и то, что при появлении терапевтической резистентности к нейролептическому лечению тактика выжидания и наблюдения за тенденциями течения процесса, с надеждой выхода больного из психоза, вредна и даже опасна, так как с каждым днем чувствительность к психофармакологическому воздействию в значительной мере уменьшается. Такая тактика ведет к усилению резистентности.

Выявлено, что качество ремиссии, выраженное в клинических остаточных проявлениях и социально-трудовых характеристиках, прямо пропорционально укорочению сроков госпитализации.

В настоящее время имеются способы для преодоления резистентности у психически больных, но проведение их требует затрат дополнительных средств, значительно продлевает срок пребывания больного в стационаре и не всегда дает положительный результат. При наличии большого арсенала нейролептических средств наиболее рационально найти методический прием, непосредственно определяющий реакцию мозга на тот или иной препарат, т.е. своеобраз-

ный маркер, что позволит определить эффективный действующий на психические проявления большого нейролептик.

Нами, в качестве маркера, предлагается изучение функционального состояния головного мозга при помощи анализа параметров вызванной биоэлектрической активности в процессе назначения различных нейролептических препаратов, так как в записи вызванного ответа отражается деятельность, как специфических, так и неспецифических мозговых структур, т.е. его целостная работа. Многочисленные исследования зарубежных и отечественных авторов подтвердили, что амплитудно-временные параметры вызванных потенциалов (ВП) четко реагируют на введение лекарственных препаратов [2;1;5;4].

Применение регистрации – ВП при выборе эффективно действующего препарата требует учета не только антипсихотической активности, но и знания скорости и длительности развития фармакологических эффектов нейролептических средств. Клинические исследования показали, что седативный эффект проявляется у нейролептиков с преимущественно сильным седативным действием – хлорпромазин (аминазин), левомепромазин (тизерцин), резерпин – уже через несколько минут, а у нейролептиков со смешанным спектром действия – тиоридазин (сонапакс), хлорпрохлорксен (труксал), клозапин (лепонекс), сульперид (эглонил) – в течение часа; с преимущественно антипсихотическим – трифлуоперазин (трифтазин), тиопроперазин (мажентил), флуфеназин (модитен), галоперидол, трифлуперидол (триседил), пимозид (орап), флуспирилен (имап), пенфлуридол (семап), клопентиксон (сординол), флупентиксол (флуанксол) – в первые часы после приема. Антипсихотический эффект проявляется как бы в обратном порядке у представленных групп по своим временным показателям, а коррекция поведения на 7-20 день после регулярного применения препарата. Следует учитывать, что нейролептики продленного действия, такие как модитен-депо, орап, имап, семап, флупентиксол, свой оптимальный антипсихотический эффект проявляют спустя 2-3 суток.

Представленные данные исследования скорости развития эффектов нейролептиков, полученные в эксперименте и результаты клинических наблюдений не всегда совпадают, что можно объяснить многообразием психопатологических

состояний душевно больных людей. Следовательно, при выборе эффективно действующего нейрорептического средства, описанная информация должна служить только ориентиром, а в основу поиска положена клиническая патология конкретного больного.

Необходимо помнить и о том, что скорость проявления фармакологического эффекта зависит от дозы и способа введения препарата, тем более, что контингент больных, представленный в наших исследованиях, – это пациенты с резистентностью к проводимому лечению.

При применении метода вызванных потенциалов необходимо учитывать, чтобы исследования проводились в идентичных условиях. Выбор нейрорептических препаратов должен производиться исходя из индивидуальных особенностей психопатологического состояния больного, клинических показаний, указанных в методических рекомендациях используемых нейрорептических средств, с учетом основной психофармакологической активности, характеристики спектра действия, скорости и длительности воздействия препарата.

Анализируется, какие из нейрорептических средств не давали эффекта, какие из них больной принимал наиболее часто и в каких дозировках. Затем, из имеющихся в наличии нейрорептиков, с учетом описанных показаний, отбирается два-три препарата из указанной группы.

Регистрация вызванной биоэлектрической активности должна осуществляться после отмены проводимого медикаментозного лечения не ранее чем через 2-3 дня.

Анализируются исходные показатели амплитудно-временных значений вызванного ответа каждого компонента (кроме 2 и 3 волны в связи с их нестабильностью при регистрации).

Эффективность определяется путем сравнительной статистической обработки полученных амплитудно-временных значений между контрольной группой (здоровые люди) и идентичными показателями ВП больного после введения нейрорептического препарата. В случае, если три и более компонента ответа по своим амплитудно-временным значениям изменяются в сторону нормализации, то данный препарат можно рекомендовать для курсового лечения.

В случае отсутствия указанных изменений, с учетом длительности воздействия использован-

ного препарата на мозговые структуры, вводится следующий из отобранных для поиска нейрорептиков с соответствующим последующим анализом по предложенной выше схеме.

Преимущество предлагаемого метода поиска нейрорептического препарата сокращает, по сравнению с обычным, клиническим подбором эффективного препарата в резистентных случаях шизофрении в среднем на 15-20 дней, а при применении современных способов преодоления резистентности на 8-10 дней.

Сложность широкого применения предлагаемого метода заключается в том, что количество лабораторий, в которых проводится регистрация вызванной биоэлектрической активности мозга пока недостаточно. В связи с этим, нами был разработан другой, чисто клинический вариант при подборе нейрорептического препарата в случаях терапевтической резистентности у больных шизофренией.

Следует сразу заметить, что предлагаемый метод хотя также дает возможность определить положительно действующих нейрорептик на симптоматику больного, но сокращение времени поиска не столь значимо, как при первом способе.

В настоящее время большинство психиатров пользуется для определения степени улучшения состояния больных шизофренией при лечении нейрорептиками классификацией ремиссий по Серейскому. В основу определения типа ремиссий внесены такие признаки как – исчезновение острой психотической симптоматики, активность больных, интеллектуально-мнестическая и эмоционально-волевая сохранность. Не отрицая важность учета указанных критериев, мы не имеем, к сожалению, тех признаков, которые подсказали бы нам о начале положительного воздействия назначенного нейрорептического препарата, ранних признаках улучшения психического состояния.

Для решения поставленной задачи нами, на протяжении ряда лет наблюдались больные шизофренией с различным типом течения, формами заболевания, включающими в свою симптоматику элементы психомоторной и речевой расторможенности, продуктивную галлюцинаторно-бредовую симптоматику, эмоционально-волевою неадекватность. Всем больным назначались нейрорептики.

При положительном результате от проводимого лечения имели место определенные признаки в изменении клинической картины курируемых больных, которые можно расценивать как указание на эффективность назначенного нейролептика, а, следовательно, и целесообразность его дальнейшего назначения. Седативный эффект нейролептика проявлял себя уже в первые часы приема, в то же время антипсихический – спустя 1-2 недели. И именно, перед проявлением антипсихического действия, за 2-3 дня, наблюдалась, в случае положительного эффекта назначенного нейролептика, следующая клиническая картина состояния больного: на фоне расторможенности, активной бредово-галлюцинаторной симптоматики, относительной доступности и контактности — умолкание или формальные ответы, настороженность и отрицание продуктивной симптоматики, безучастность к своему пребыванию, с элементами апато-абулических проявлений, некоторая растерянность. Такое состояние, названное нами предремиссионным нейролептическим феноменом, длилось в среднем 1,5-2 недели и сменялось затем проявлением продуктивного контакта, элементами критического отношения к симптомам болезни, эмоционально-волевым оживлением, с последующим выходом в состояние ремиссии. При неэффективности назначенного препарата, такой пред стадий не наблюдается. Четко выделить дозировки назначенных нейролептиков при положительном эффекте, в силу их вариативности и индивидуальности, не удалось.

ВЫВОДЫ

1. Причинами роста резистентности при применении нейролептической терапии являются: длительное использование препаратов при ядерных формах шизофрении; явления “привыкания” структур мозга к психотропным препаратам; недостаточная интенсивность проводимого лечения.

2. Для поиска эффективно действующего нейролептического препарата при терапевтической резистентности в качестве маркера можно использовать регистрацию вызванной биоэлектрической активности мозга.

3. Выявленный предремиссионный нейролептический феномен может быть применен для определения выбора действенного препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеенко Ю.В. Легкая черепно-мозговая травма. – Витебск: ВГМУ, 2001.-153 с.
2. Кирпиченко А.А. Нейрофизиологические аспекты шизофрении. – Мн.: Беларусь, 1978. – 109 с.
3. Лаврецкая Э.Ф. Фармакологическая регуляция психических процессов. – М.: Наука, 1985. – 280 с.
4. Шагас Ч. Вызванные потенциалы мозга в норме и патологии / Пер. с англ.-М.: Мир, 1975.- 314 с.
5. Callaway E. The psychophysiology of schizophrenia. – Jn: fenomenology and treatment of schizophrenia / Ed. By W.E. Fann et al. – N.Y.: Spectrum publ., 1978, P.83-89.
6. Understredt U. Postsynaptic supersensitive after 6-hydroxidolamine iduced degeneration of the nigro-striatal dopamine system // Acta. Physiol. Scand.-1971. – Vol. 367. – P.69-93.

SUMMARY

V.S. Fedoseenko

THE PROBLEMS IN PSYCHIATRIC AND THE WAYS OF ITS CONTROL

The causes of therapeutic resistance arisen in the process of treatment with psychotropic remedies in the clinical practice were analyzed. The ways of search for an effective neuroleptic preparation for schizophrenic patients resistant to the given course of treatment were proposed.